

## 産婦人科領域におけるloracarbefの基礎的・臨床的検討

松田静治・安藤三郎・王 欣輝・川又千珠子

江東病院産婦人科\*

新しく開発された経口カルバセフェム系抗生物質であるloracarbef(LCBF)に関する基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。基礎的検討として、LCBF 200mg経口単回投与時の本剤の血清中濃度および組織内濃度を4例で測定した。本剤の子宮動脈および肘静脈血清中濃度は、投与後115分にそれぞれ2.96および2.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、女性性器組織内へは最高0.775 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行性が認められた。臨床例に対する検討では、子宮内膜炎6例、産褥子宮内感染1例、子宮頸管炎2例、バルトリン腺膿瘍3例、感染性バルトリン腺嚢腫2例、産褥乳腺炎5例の計19例に使用し、有効17例、無効2例の成績を得た。細菌学的効果は、17株中、菌消失10株、存続7株であった。本剤投与を行った19例に自覚的副作用および臨床検査値異常の発現は認められなかった。以上の成績からLCBFは産婦人科領域感染症に対して、有用性の高い薬剤と考えられた。

**Key words** : loracarbef, 経口セフェム剤, 産婦人科感染症, 性器組織内濃度

近年、産婦人科領域感染症の治療薬剤として $\beta$ -ラクタム剤や新キノロン剤の新抗菌剤が多く登場した。ここに報告するloracarbef(LCBF)は経口カルバセフェムという独自の位置を占める薬剤で協和醸酵工業株式会社で合成、開発された新抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性の*Staphylococcus*属に対する抗菌力は第3世代の経口セフェム剤と比較してすぐれている。また、細菌が産生するpenicillinaseの1部に対しても安定であることが報告されている<sup>1-3)</sup>。本剤は経口投与することにより高い血中濃度が得られ、その生物学的半減期は約1時間である。また、投与後24時間までに90%以上が尿中に未変化体として回収される。さらに、本剤は連続投与においても蓄積性のないことが確認されている<sup>1)</sup>。

今回、我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

### I. 血清中および性器組織移行性の検討

#### 1. 方法

##### 1) 血清中および性器組織内濃度

LCBFの血清中および性器組織への移行性を検討する目的で、単純子宮全摘手術施行症例のうち試験参加に同意の得られた4例を対象とした。

投与方法は、術前にLCBF200mgを水50mlで内服させた。術中、子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取する

と同時に末梢静脈血をも採取した。検体採取時間は本剤投与終了後1~5時間である。採取した血液は可及的速やかに血清分離を行い、濃度測定に供するまで $-30^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。摘出した卵管、卵巢、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の各組織は、採取後生理食塩水を用いて洗浄し、血清と同様濃度測定に用いる迄、 $-30^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。

##### 2) 濃度測定

血清中および性器組織内のLCBF濃度測定は協和醸酵工業株式会社にて*Micrococcus luteus* PCI 1001を検定菌とするbioassay法により行った。検出限界は0.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$  or  $\text{g}$ であった。

#### 2. 結果

LCBF 200mg経口投与時の血清中および性器組織内濃度の実測値をTable 1に示した。

本剤200mg投与後115分では子宮動脈および肘静脈血清中濃度は2.96および2.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また、女性性器組織内へは、本剤投与後の115分および280分で0.055~0.775 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行性が認められた。

### II. 臨床例の検討

#### 1. 投与対象

平成元年2月から平成3年12月までの期間に当科を受診した感染症患者のうち試験参加に同意の得られた19例に本剤を使用した。

全例にアレルギー既往歴、基礎疾患、合併症を有するものはなかった。また、本剤投与中に他の抗菌剤の

\*〒136 東京都江東区大島6-8-5

併用は行わなかった。投与対象の年齢は18～57歳であり、感染症の内訳は、子宮内膜炎6例、産褥子宮内感染1例、子宮頸管炎2例、バルトリン腺膿瘍3例、感染性バルトリン腺嚢腫2例、産褥乳腺炎5例の計19例である。

## 2. 投与方法

投与方法はLCBF200mg(力価)カプセルを使用し、1日2～3回、5～10日間食後経口投与した。総投与量は2000～4200mgである。

## 3. 効果判定基準

効果判定は投与前後の自覚症状および臨床検査成績の推移、また分離菌の消長などを総合的に判断し、著効、有効、無効に判定した。

## 4. 臨床効果

Table 2-1, 2-2に本剤投与症例の年齢、診断名、分離菌の推移、投与量、投与期間、総投与量、臨床経過、臨床効果および副作用の有無を示した。

子宮内感染7例については各種の好気性菌、嫌気性

Table 1. Loracarbef concentrations in genital organs after a single oral dose of 200 mg

No.	Time after administration (h:m)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Genital organ ( $\mu\text{g/g}$ )					
		peripheral vein	uterine artery	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis	oviduct	ovary
1	1:03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	1:55	2.71	2.96	0.665	0.270	0.340	0.540	0.775	0.510
3	4:40	1.36	1.30	0.055	0.120	0.140	0.120	0.300	0.230
4	5:20	0.32	0.30	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: not detected ( $<0.04 \mu\text{g/ml}$  or  $\text{g}$ )

Table 2-1. Clinical results of loracarbef treatment

No.	Age	Diagnosis	Isolated organism		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage			Notes (clinical response)	Clinical effect	Side effects	
			before	after		daily dose (mg)	duration (day)	total (g)				
1	23	endometritis	<i>P. anaerobius</i>	(+)	6.25	600	7	4.2	lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 9730 → 6220	good	—	
			CNS	(+)								3.13
			NT									
2	23	endometritis	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	(++)	0.20	400	5	2.0	lower abdominal pain ↓ fever ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 8340 → 4280	good	—	
			<i>S. epidermidis</i>	(+)								3.13
			<i>Peptostreptococcus</i> sp.	(+)								
			<i>S. epidermidis</i>	(+)								
3	25	endometritis	<i>Streptococcus</i> sp.	(+)	3.13	600	5	3.0	lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 11290 → 7200	good	—	
			<i>Streptococcus</i> sp.	(+)								
4	19	endometritis	<i>S. epidermidis</i>	(+)		600	5	3.0	lower abdominal pain ↓ fever ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 11330 → 6250	good	—	
			<i>Bacteroides</i> sp.	(+)								
			<i>Peptostreptococcus</i> sp.	(+)								
			<i>S. epidermidis</i>	(+)								
			<i>Bacteroides</i> sp.	(+)								
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	(+)											
5	26	endometritis	<i>H. influenzae</i>	(+)	6.25	400	7	2.8	lower abdominal pain ↓ fever ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 6590 → 6680	good	—	
			<i>Peptostreptococcus</i> sp.	(+)								12.5
				(-)								
6	34	endometritis	<i>Streptococcus</i> sp.	(+)		600	6	3.6	lower abdominal pain ↓ fever ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 11090	good	—	
			<i>S. epidermidis</i>	(+)								
			<i>B. fragilis</i>	(+)								
			NT									

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus* NT: not tested

Table 2-2. Clinical results of loracarbef treatment

No.	Age	Diagnosis	Isolated organism before after	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage			Notes (clinical response)	Clinical effect	Side effects
					daily dose (mg)	duration (day)	total (g)			
7	33	puerperal intrauterine infection	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (+) (-)	6.25 0.05	400	5	2.0	fever ↓ pain of lower extremity ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 13600 → 7490	good	-
8	25	cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> (-)		600	7	4.2	leukorrhea ↓ WBC 13600 → 5960	good	-
9	18	cervicitis	<i>C. trachomatis</i> (+) <i>P. asaccharolyticus</i> (+) <i>C. trachomatis</i> (+)		400	7	2.8	fever → lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus → WBC 11000 → 7300	poor	-
10	21	Bartholin's abscess	<i>B. fragilis</i> (+) (-)		400	7	2.8	redness ↓ swelling ↓ pain ↓ WBC 10390 → 5340	good	-
11	34	Bartholin's abscess	<i>H. influenzae</i> (+) (-)	6.25	600	5	3.0	redness ↓ swelling ↓ pain ↓ WBC 11100 → 4720 CRP 1.7 → <0.5	good	-
12	49	Bartholin's abscess	<i>H. influenzae</i> (#) (-)		600	6	3.6	redness ↓ swelling ↓ pain ↓ WBC 14160 → 7220 CRP 5.2 → 1.2	good	-
13	42	infected bartholinian cyst	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) NT	12.5 200	400	5	2.0	swelling ↓ pain ↓	poor	-
14	57	infected bartholinian cyst	<i>E. coli</i> (#) (-)	0.78	400	5	2.0	redness ↓ swelling ↓ pain ↓	good	-
15	31	puerperal mastitis	NT		600	5	3.0	fever 38.7 → 36.5 redness ↓ swelling ↓	good	-
16	26	puerperal mastitis	NT		400	5	2.0	redness ↓ swelling ↓ WBC 16420 → 4710 CRP 4.2 → 0.7	good	-
17	29	puerperal mastitis	NT		400	5	2.0	redness ↓ swelling ↓ WBC 11190 → 3350 CRP 4.4 → 1.4	good	-
18	25	puerperal mastitis	NT		400	10	4.0	fever 39.3 → 36.0 redness ↓ swelling ↓ CRP 6.4 → 2.3	good	-
19	27	puerperal mastitis	NT		400	5	2.0	redness ↓ swelling ↓ WBC 9290 → 5990 CRP 1.2 → <0.5	good	-

NT: not tested

菌が分離されたが、産褥子宮内感染1例と子宮内膜炎6例がともに有効であった。子宮頸管炎2例のうち淋菌性頸管炎は有効、クラミジア性頸管炎は無効であり、バルトリン腺膿瘍など外生殖器感染症5例(膿瘍例では切開併用)では4例有効、1例無効(感染性バルトリン腺膿瘍)であった。産褥乳腺炎5例は全例有効であった。19例全体では有効17例、無効2例で、有効率は89.5%であった(Table 3)。

#### 5. 細菌学的効果

Table 4にLCBFの細菌学的効果を示した。14例から24株が検出された。そのうち効果判定のできたのは8菌種17株であった。17株の菌消失率はグラム陽性菌で9株中4株消失、グラム陰性菌で8株中6株が消失した。全体では58.8%の消失率であった。

#### 6. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用については特に留意して観察を行った。

また、Table 5に本剤投与前後の血液一般、肝機能および腎機能等の臨床検査値の変動を示した。本剤投与による副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

近年、産婦人科領域における細菌感染症の治療に際しては、広域抗菌スペクトラムおよび強力な抗菌力を有し、しかも安全性の高いβ-ラクタム剤のほか新キノロン剤も登場しているが産科を含めるとなるとβ-ラクタム剤、なかでもセフェム剤の臨床的意義が高い。しかし、一方ではその使用頻度、使用量の増加に伴い opportunistic pathogenであるグラム陰性弱毒菌、グラム陽性菌の検出頻度、あるいは複数菌感染の増加が問題となっている。最近の傾向として経口用セフェム剤の開発はめざましいものがあり、cefteram pivoxil<sup>5)</sup>, cefpodoxime proxetil<sup>6)</sup>, cefotiam hexetil<sup>7)</sup>, ceftibuten<sup>8)</sup>, cefdinir<sup>9)</sup>, cefetamet pivoxil<sup>10)</sup>, など最近数多く開発されているがなかには*S. aureus*などに対する抗菌力が弱い欠点を有するものもある。今回検討したLCBF<sup>11)</sup>は、好気性、嫌気性のグラム陽性菌から*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*属, *Enterobacter*属などを除くグラム陰性菌に到るまで抗菌スペクトルを有する新しい経口カルバセフェム剤である。第40回日本化学療法学会西日本支部総会(岡山)の新薬シンポジ

Table 3. Clinical efficacy of loracarbef

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Endometritis	6		6		7/7
Puerperal intrauterine infection	1		1		
Cervicitis	2		1	1	1/2
Bartholin's abscess	3		3		3/3
Bartholinian cyst	2		1	1	1/2
Mastitis	5		5		5/5
Total	19		17	2	17/19 (89.5)

Table 4. Bacteriological response to loracarbef

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication (%)
<i>S. epidermidis</i>	3	1	2	1/3
<i>Streptococcus</i> sp.	1		1	0/1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	5	3	2	3/5
<i>E. coli</i>	1	1		1/1
<i>H. influenzae</i>	3	3		3/3
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1		1/1
<i>C. trachomatis</i>	1		1	0/1
<i>Bacteroides</i> spp.	2	1	1	1/2
Total	17	10	7	10/17 (58.8)

ウムによると産婦人科感染症例よりの分離頻度の高い *S. aureus* (MSSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対するMICのピークはそれぞれ1.56, 0.78, 0.39 $\mu$ g/mlであった。また *Neisseria gonorrhoeae* や嫌気性球菌に対する効果も指摘されている。

臨床例に対する検討では、子宮内膜炎、産褥子宮内感染、子宮頸管炎、外生殖器感染症、産褥乳腺炎など

19例に使用し、有効17例、無効2例の結果を得、有効率は89.5%であるが、無効例に本剤の適応外であるクラミジア子宮頸管炎が含まれることを勘案すると本剤の治療効果は高いと考えられる。

本剤の細菌学的効果は、投与前検出された17株中10株が消失したが、グラム陽性菌における菌消失は9株中4株とやや低い成績であり、細菌学的効果とMIC

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with loracarbef

		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	ESR (mm/h)	CRP	GOT (KU)	GPT (KU)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	456	9730	22.8	13.0	40.7	—	2.4	12	4	1.6	12.8	1.0
	A	434	6220	22.4	12.4	38.8	—	<0.5	13	3	1.6	16.1	1.0
2	B	438	8340	22.5	12.3	36.5	15	3.0	9	5	1.5	9.0	0.9
	A	440	4280	25.2	12.1	39.8	—	0.5	—	—	—	—	—
3	B	400	11290	40.3	12.5	38.6	74	5.1	—	—	—	—	—
	A	424	8200	28.9	13.1	41.0	26	<0.5	—	—	—	—	—
4	B	449	11330	19.5	13.8	42.8	—	2.9	9	3	1.3	13.1	0.8
	A	419	6250	25.4	13.2	38.2	—	0.5	12	5	1.3	14.1	0.8
5	B	409	6590	22.1	12.4	35.4	26	—	9	3	1.1	9.6	0.8
	A	443	6680	23.7	13.1	40.0	6	—	—	—	—	11.1	0.7
6	B	433	11090	213	13.9	42.8	17	0.5	11	5	1.5	7.1	0.8
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	B	448	15070	27.8	14.4	42.3	42	11.5	—	—	—	—	—
	A	431	7490	30.5	13.6	41.8	35	0.9	12	11	1.7	19.3	0.9
8	B	411	13600	24.1	13.3	39.9	—	4.3	10	2	1.6	8.6	0.9
	A	446	6550	35.4	13.6	42.5	—	0.5	—	—	—	—	—
9	B	451	11000	27.6	14.8	43.2	26	2.2	13	3	1.5	11.8	1.0
	A	402	7300	24.2	12.0	37.6	—	0.5	—	—	—	—	—
10	B	481	10390	42.8	14.9	45.3	—	<0.5	12	7	2.0	8.8	1.1
	A	447	5340	31.8	13.7	42.0	—	<0.5	11	4	1.7	11.5	1.0
11	B	448	11100	17.2	12.7	36.8	—	1.7	11	6	1.5	11.3	0.8
	A	414	4710	18.9	11.9	34.8	—	<0.5	—	—	—	—	—
12	B	403	14160	22.1	12.9	40.6	45	5.2	—	—	—	—	—
	A	408	7220	26.0	12.9	43.2	14	1.2	—	—	—	—	—
13	B	416	6470	22.7	13.2	40.8	15	1.3	10	4	1.5	11.9	0.8
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	B	452	4550	19.9	13.4	42.6	51	±	22	9	1.5	10.2	0.8
	A	453	5850	18.6	13.1	43.1	24	—	17	8	1.3	14.6	0.9
15	B	443	8920	17.4	12.6	39.0	—	—	17	7	1.9	17.3	0.9
	A	429	4760	21.8	12.1	38.2	—	—	13	7	—	12.9	0.8
16	B	451	16480	23.0	13.9	41.8	—	4.2	—	—	—	—	—
	A	418	4710	27.7	12.9	38.9	—	0.7	—	—	—	—	—
17	B	426	11190	22.2	12.6	36.5	18	4.4	15	5	1.8	12.4	1.0
	A	406	3350	26.1	12.1	34.1	—	1.4	—	—	—	—	—
18	B	440	8540	28.6	13.8	43.1	—	6.4	16	8	2.9	14.0	0.8
	A	406	6380	42.2	12.5	40.3	—	2.3	14	8	2.2	10.4	0.8
19	B	433	9290	19.2	12.7	39.6	—	1.2	—	—	—	—	—
	A	460	5990	21.7	13.7	43.1	—	<0.5	—	—	—	—	—

B: before treatment A: after treatment

の間には、明確な相関は認められなかった。

産婦人科領域感染症に対する臨床成績を本剤のシンポジウムの成績からみると115例に使用し、87.8%の有効率が得られており、また細菌学的効果はグラム陽性菌56株で83.9%、グラム陰性菌37株で83.3%の菌消失率が報告されている。*S. aureus*は5株中5株が消失しており、われわれの成績に比較し、高い菌消失率を示していた。

今回の症例からは*S. aureus*は1株も検出されなかったことおよび本菌が分離される乳腺膿瘍の症例を経験しなかったことから、本菌に対する有効性の検討は今後必要と考える。

なお、われわれの検討では副作用、臨床検査値異常は認められなかったことから安全性については問題ないと思われる。

以上の基礎的、臨床的検討からLCBFは内性器、外性器感染症など産婦人科感染症に対して十分期待できる薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Matsukuma I, Yoshiye S, Mochida K, Hashimoto Y, Sato K, Okachi R and Hirata T: Synthesis and biological evaluation of 3-chloro-1-carbacephem compounds. *Chem Pharm Bull* 37: 1239~1244, 1989
- 2) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbacephem. *J Antibiotics* 42: 1844~1853, 1989
- 3) Cao C, Chin NX and Neu HC: In-vitro activity and  $\beta$ -lactamase stability of LY 163892. *J Antimicrob Chemother* 22: 155~165, 1988
- 4) 大森弘之, 原 耕平: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。KT3777, 岡山, 1992
- 5) 五島嗟智子, 島田 馨: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 6) 川名林治, 熊澤浄一: 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。CS-807, 盛岡, 1987
- 7) 川名林治, 原 耕平, 熊澤浄一: 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。SCE-2174, 盛岡, 1987
- 8) 大井好忠, 熊澤浄一: 第35回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。7432-S, 鹿児島, 1987
- 9) 荒田次郎, 副島林造: 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK-482, 高知, 1988
- 10) 大石正夫, 小林宏行: 第36回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Ro 15-8075, 新潟, 1989

### Pharmacokinetics and clinical studies of loracarbef in the field of obstetrics and gynecology

Seiji Matsuda, Saburo Ando, Kinki Oh and Chizuko Kawamata

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

6-8-5 Ohjima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

Loracarbef (LCBF), a new carbacephem, was evaluated for its tissue concentration in female genital organs and its clinical usefulness in various obstetric and gynecological infections. After oral administration of 200 mg of LCBF, peak serum concentrations in the uterine artery and the cubital vein were 2.96 and 2.71  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, while the peak genital tissue concentration was 0.775  $\mu\text{g/g}$ . LCBF was administered to 19 patients with endometritis, puerperal intrauterine infection, Bartholin's abscess, cervicitis, bartholinian cyst and mastitis. The clinical response was good in 17 cases and poor in 2. No side effects were observed in 19 cases.